

ANDRZEJ STAREK¹, PAWEŁ STRUCIŃSKI², LIDIA DOBRZAŃSKA-TATARCZUCH¹

ZAGROŻENIE ZDROWIA PERSONELU MEDYCZNEGO NARAŻONEGO NA TLENEK DIAZOTU

HEALTH HAZARD OF MEDICAL STAFF EXPOSED TO NITROUS OXIDE

¹Zakład Biochemii Toksykologicznej
Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego
30-688 Kraków, ul. Medyczna 9
Kierownik: prof. dr hab. A. Starek

²Zakład Toksykologii Środowiskowej
Państwowy Zakład Higieny
00-791 Warszawa, ul. Chocimska 24
Kierownik: prof. dr hab. J.K. Ludwicki

Tlenek diazotu jest powszechnie stosowanym anestetykiem ogólnym. Personel medyczny jest populacją krytyczną w narażeniu na ten związek. Narażenie zawodowe na tlenek diazotu prowadzi do zaburzeń rozrodu, zmian hematologicznych, neurobehawioralnych i neurologicznych. Inaktywacja syntazy metioniny i zmiany w metabolizmie neuroprzekaźników mogą być przyczyną tych zaburzeń.

WSTĘP

Tlenek diazotu (TDA) (Nr CAS: 10024-97-2), powszechnie znany jako podtlenek azotu lub gaz „rozwesalający”, w warunkach naturalnych powstaje w glebie w wyniku bakteriynego rozkładu organicznych związków azotowych. Jego stężenie w powietrzu atmosferycznym wynosi ok. 0,45-0,52 mg/m³ [2].

W 1844 r. TDA wprowadzono po raz pierwszy do praktyki medycznej jako środek znieczulający. Związek ten jest nadal stosowany pojedynczo lub w mieszaninie z innymi anestetykami wziewnymi, m.in. ksenonem, halotanem, enfluranem, izofluranem i metoksyfluranem do znieczulenia ogólnego w medycynie zabiegowej, stomatologii i weterynarii.

Narażenie zawodowe na ten związek obejmuje głównie personel medyczny, a zwłaszcza anestezjologów, chirurgów, stomatologów, pielęgniarki anestezjologiczne, instrumentalistki i asystentki stomatologiczne. Zatem, personel medyczny jest populacją krytyczną w narażeniu na TDA. Szacuje się np., że w USA ok. 200 tys. osób jest potencjalnie narażonych na gazy znieczulające, w tym także na TDA [2]

NARAŻENIE ZAWODOWE

Cechą charakterystyczną narażenia na TDA jest jego znaczne zróżnicowanie zarówno pod względem stężenia jak i czasu trwania. Stężenia te na ogół osiągają bardzo wysokie wartości chwilowe. Wartości maksymalne w przypadku pomiarów stacjonarnych mogą sięgać 7000 mg/m³, natomiast w warunkach pomiarów ciągłych (monitoring środowiskowy) nawet 12000 mg/m³ [23]. Wg ACGIH dopuszczalna wartość stężenia TDA w powietrzu wynosi 90 mg/m³ [2], podczas gdy niemiecki MAK jest dwukrotnie większy (180 mg/m³) [20]. Czas utrzymywania się wysokich stężeń TDA w powietrzu określono na 30-320 min. [22]. Wielkość narażenia, mierzona stężeniem tego związku w strefie oddychania, jest zróżnicowana pomiędzy poszczególnymi grupami zawodowymi (Tab. I). Jest ona największa - w przypadku stomatologów i asystentek stomatologicznych, anestezjologów i chirurgów, natomiast mniejsza w przypadku pielęgniarek i instrumentariuszek [8, 23, 43].

Tabela I. Narażenie na TDA w szpitalnych salach zabiegowych
Exposure to TDA in hospitals' operating rooms

Grupa pracowników	Stężenie średnie [mg/m ³]	Zakres stężeń [mg/m ³]	Pismienictwo
Anestezjolodzy Pielęgniarki Instrumentariuszki	180 74 59	103-216 56-98 17-102	[8]
Anestezjolodzy Chirurdzy Pozostały personel	398 346 131	36-2592 43-788 14-911	[21]
Stomatolodzy i asystentki stomatologiczne	4401	479-11306	[23]
Pracownicy sal operacyjnych ogółem	331	139-792	[41]

Poza salami operacyjnymi średnie stężenia TDA wynosiły: na blokach porodowych 7-2592 mg/m³, na oddziałach radiologii i radioterapii 59-1417 mg/m³, w klinikach stomatologicznych 319-499 mg/m³, podczas gdy stężenia maksymalne osiągały wartości odpowiednio: 2700 mg/m³, 2520 mg/m³ i 1260 mg/m³ [22].

Wielkość narażenia na TDA zależy od rodzaju oddziału zabiegowego i maleje w kolejności: ginekologia, otolaryngologia, chirurgia i ortopedia (Tab. II).

Wielkość narażenia na TDA w salach zabiegowych zależy od fazy ogólnego znieczulenia pacjenta. Jest ona największa w fazie indukcji znieczulenia i fazie ekstubacji, natomiast najmniejsza w fazie okołoperacyjnej.

Tylko w salach ponarkozowych, gdzie pacjenci odzyskują świadomość, narażenie na TDA pochodzący z powietrza wydychanego przez pacjentów jest stosunkowo niewielkie. W salach niewentylowanych stężenia tego związku nieznacznie przekraczały 50 mg/m³ [39], natomiast w salach wentylowanych były poniżej 25 mg/m³ [34].

Biomonitoring narażenia na TDA wykazał zależność pomiędzy stężeniami tego związ-

Tabela II. Stężenie TDA w powietrzu (mg/m^3) oddziałów zabiegowych oraz narażenie poszczególnych grup pracowników [43]

Concentrations of TDA in the air of surgical departments and exposure of particular groups of medical personnel [43]

Oddział	Anestezjology	Chirurdzy	Pielęgniarki
Ginekologii	799 ± 259	481 ± 68	697 ± 223
Otolaryngologii	594 ± 203	760 ± 151	308 ± 139
Chirurgii	621 ± 77	180 ± 68	500 ± 194
Ortopedii	457 ± 115	245 ± 23	392 ± 77

Wartości średnie \pm SD

ku w powietrzu i we krwi. U stomatologów i asystentek stomatologicznych narażonych na TDA w zakresie stężeń $266\text{--}6281 \text{ mg}/\text{m}^3$ we krwi stwierdzono odpowiednio $17,7\text{--}162,5 \text{ }\mu\text{mol}/\text{l}$ i $9,8\text{--}36,9 \text{ }\mu\text{mol}/\text{l}$ tego związku [23]. Wykazano również zależność pomiędzy stężeniami TDA w powietrzu otaczającym, moczu i powietrzu wydechowym. Obliczono, że narażeniu na poziomie 90, 360 lub $900 \text{ mg}/\text{m}^3$ odpowiadają stężenia w moczu wynoszące 20,6, 191,6 lub $533,6 \text{ }\mu\text{g}/\text{l}$ oraz w powietrzu wydychanym odpowiednio 53,3, 121,0 lub $256,0 \text{ mg}/\text{m}^3$ [43].

Główną przyczyną zanieczyszczenia powietrza przez TDA w salach operacyjnych jest znieczulanie pacjentów w sposób uniemożliwiający wyprowadzanie gazów wydychanych poza salę operacyjną [24]. Zapewnienie szczelności aparatury do znieczulenia i usprawnienie ogólnej wentylacji sal operacyjnych może 3-15 krotnie obniżyć stężenie TDA w powietrzu [21, 38].

ZDROWOTNE SKUTKI NARAŻENIA

Umieralność ogólna i specyficzna

W dwóch badaniach epidemiologicznych oceniono umieralność młodych anestezjologów amerykańskich i kanadyjskich w latach 1947-1966. W pierwszym badaniu, typu retrospektywnego, stwierdzono łącznie 441 zgonów. Przyczyny tych zgonów porównano z przyczynami umieralności mężczyzn w tym samym wieku w ogólnej populacji amerykańskiej. Stwierdzono niską umieralność na raka płuca i chorobę niedokrwienną serca oraz wysoką umieralność z powodu samobójstw, a także nowotworów tkanki limfatycznej i siateczkowo-śródbłonkowej [10]. W drugim badaniu o charakterze prospektywnym, stwierdzono 211 zgonów anestezjologów w latach 1967-1971. Wskaźniki umieralności ogólnej i specyficznej były niższe od oczekiwanych, z wyjątkiem samobójstw, których częstość była ok. 3-krotnie większa niż częstość oczekiwana [11]. Wyników tych jak również innych badań [31] nie można wiązać wyłącznie z narażeniem na TDA.

Zaburzenia rozrodu

Wpływ narażenia zawodowego na TDA na czynność rozrodczą wśród personelu medycznego był przedmiotem wielu badań (Tab. III).

Tabela III. Wpływ narażenia na TDA na reprodukcję wśród personelu medycznego
Influence of exposure to TDA on reproduction among medical personel

Grupa narażona	Grupa kontrolna	Skutki narażenia	Piśmien- nictwo
972 położne		Brak wpływu TDA na płodność, z wyjątkiem kobiet odbierających ponad 30 porodów miesięcznie (współczynnik płodności 0,64; 95% CI: 0,44-0,95)	[3]
1032 położne pracujące ponad 20 godz. w 2 tryestrze ciąży	2146 kobiet z narodowego rejestru urodzeń	Obniżona masa urodzeniowa potomstwa (-77 g; 95% CI: -129 g, -24 g); wzrost ryzyka porodu przedwczesnego (OR=1,8; CI: 1,1-2,8)	[7]
36 pielęgniarek chirurgicznych i 37 anestezjologów kobiet	34 pielęgniarki ogólne i 58 lekarek nie będących anestezjologami	Wzrost częstości spontanicznych poronień (29,7% i 37,8% odpowiednio u pielęgniarek i lekarek; w grupie kontrolnej odpowiednio 8,8% i 10,3%)	[12]
1023 kobiet zatrudnionych w salach operacyjnych; 8333 żon anestezjologów	3007 pracownice medycznych; 2613 żon innego personelu medycznego	Zwiększona częstość spontanicznych poronień oraz wad wrodzonych u potomstwa	[13]
443 pielęgniarki anestezyjologiczne pracujące w okresie ciąży	261 pielęgniarek anestezyjologicznych nie pracujących w okresie ciąży	Wzrost częstości występowania wad wrodzonych u potomstwa	[15]
541 kobiet pracujących na salach operacyjnych w czasie ciąży	wszystkie kobiety pracujące w szwedzkich placówkach medycznych	Brak różnic w częstości spontanicznych poronień, masie ciała, umieralności okołoporodowej i wad wrodzonych w stosunku do kontroli	[19]
737 pracujących anestezjologów kobiet	336 nie pracujących anestezjologów kobiet; 2150 lekarek innych specjalności	Zwiększona częstość bezpłodności oraz spontanicznych poronień i wad wrodzonych u potomstwa	[26]
6248 mężczyzn; 523 kobiety	729 lekarzy nie anestezjologów lub żony lekarzy	Zwiększona częstość spontanicznych poronień	[27]
670 anestezjologów kobiet	8374 lekarki innych specjalności	Wzrost częstości urodzenia martwego płodu i występowania wad wrodzonych u potomstwa; obniżona masa urodzeniowa noworodków	[36]
1465 asystentek dentystycznych		Względne ryzyko spontanicznych poronień = 2,6; 95% CI: 1,3-5,0 w przypadku narażenia przez 3 i więcej godz. w tygodniu	[37]

Większą częstość występowania bezpłodności obserwowano u anestezjologów kobiet w porównaniu z lekarkami innych specjalności [26].

Zarówno u anestezjologów kobiet jak i u pielęgniarek zatrudnionych na salach operacyjnych odsetek spontanicznych poronień był większy w porównaniu z odpowiednimi grupami kontrolnymi [12]. Podobne zjawisko obserwowano w przypadku żon anestezjologów, które nie były narażone na TDA [13, 27]. Większą częstość urodzenia martwego płodu oraz występowania niskiej masy urodzeniowej i wad wrodzonych u potomstwa odnotowano w grupie pielęgniarek anestezjologicznych i u anestezjologów kobiet, pracujących w okresie ciąży w narażeniu na ten związek [15, 36].

Podwyższone, względne ryzyko spontanicznych poronień ($RR = 2,6$; 95% CI: 1,3-5,0), po standaryzacji wg wieku, palenia tytoniu i liczby wykonanych amalgamatów jako czynników zakłócających, stwierdzono u młodych asystentek dentystycznych narażonych na TDA, co najmniej przez 3 godz. w ciągu tygodnia [37]. Również u położnych, pracujących ponad 20 godz. w narażeniu na ten związek w drugim trymestrze ciąży obserwowano obniżoną masę urodzeniową potomstwa o 77 g (95% CI: -129 g, -24 g) oraz podwyższone względne ryzyko porodu przedwczesnego ($OR = 1,8$; 95% CI: 1,1-2,8) [7]. W przeciwieństwie do ksenonu, TDA wywierał działanie fetotoksyczne [30]. W innym badaniu nie obserwowano wpływu TDA na przebieg ciąży u personelu medycznego [19].

NOWOTWORY ZŁOŚLIWE

W badaniu 621 pielęgniarek anestezjologicznych w Michigan (USA) stwierdzono 33 przypadki nowotworów złośliwych u 31 badanych w okresie od 1 do 31 lat po rozpoczęciu pracy w narażeniu na gazy znieczulające. Obserwowano rzadko występujące nowotwory, takie jak grasiczak złośliwy i mięśniakomięsak gładkokomórkowy tkanki podskórnej, których częstość występowania była trzykrotnie większa niż w populacji generalnej stanu Connecticut do 1971 r. [16].

W badaniach przeprowadzonych w populacji 489 585 kobiet i mężczyzn z rejestru zatrudnionych, pracujących na salach operacyjnych, wykazano 30% - 100% wzrost częstości występowania nowotworów złośliwych tylko u kobiet w porównaniu z odpowiednią grupą kontrolną. Wzrost ten był statystycznie znamieny tylko w przypadku białaczek i chłoniaka złośliwego [4]. Z kolei badania nad związkiem przyczynowo-skutkowym pomiędzy narażeniem na TDA i występowaniem nowotworów złośliwych w populacji 36 650 anestezjologów mężczyzn i 30 547 asystentek stomatologicznych dały wynik negatywny [14].

Działanie rakotwórcze TDA nie zostało potwierdzone u zwierząt laboratoryjnych w kilku modelach doświadczalnych [5, 18].

Przytoczone dane z piśmiennictwa nie wskazują, iż TDA działa rakotwórczo u ludzi i zwierząt. Na podstawie dostępnych danych związek ten nie został sklasyfikowany pod względem działania rakotwórczego [2].

ZABURZENIA NEUROBEHAWIORALNE

TDA wywiera działanie na ośrodkowy układ nerwowy (OUN). Działa euforyzująco, wywołując przyjemne oszołomienie, przeciwbólowo i ogólnie znieczulająco. Związek ten uwalnia peptydy opiatowe i aktywuje receptory opiatowe w OUN. Działanie to nie jest antagonistowane przez nalokson – antagonistę morfiny. Zwrócono również uwagę na dzia-

łanie TDA za pośrednictwem receptorów GABA-ergiczných, wyrażone relaksacją podczas znieczulenia oraz zniesieniem stresu i lęku. Flumazenil będący antagonistą benzodiazepin częściowo osłabia to działanie [6].

U ochotników (100 mężczyzn), narażonych na TDA o stężeniu 90 lub 900 mg/m³ przez 2 godz. oceniono czynność OUN testami psychologicznymi. O ile przy niższym poziomie narażenia (90 mg/m³) nie obserwowano żadnych zmian behawioralnych, to przy wyższym poziomie (900 mg/m³) stwierdzono upośledzenie percepcji bodźców wzrokowych i pamięci bezpośredniej oraz równoczesnej percepcji bodźców wzrokowych i słuchowych [9].

Z drugiej strony w grupie 112 osób zatrudnionych na salach operacyjnych w narażeniu na TDA o stężeniu 45-180 mg/m³, u których stwierdzono w moczu obecność tego związku w zakresie 1,0-73,3 µg/dl na końcu tygodnia roboczego, nie wykazano zaburzeń neurologicznych i neurobehawioralnych w porównaniu z grupą kontrolną (135 osób nie narażonych na TDA) [32].

Ponadto w badaniu ankietowym 281 osób, w tym 99 anestezjologów i pielęgniarek anestezjologicznych, narażonych na TDA o stężeniu 3,6-585 mg/m³, przy średniej wymianie powietrza w salach operacyjnych ok. 10,4 wymian/godz., nie obserwowano wzrostu częstości występowania subiektywnych dolegliwości typu bóli i zawrotów głowy, obniżonej koncentracji uwagi, uczucia zmęczenia, senności, nudności, wymiotów, podrażnienia oczu, nosa, gardła i górnych dróg oddechowych w stosunku do grupy kontrolnej (182 osoby nie narażone na TDA) [42].

Chociaż przytoczone dane z obserwacji ludzi niejednoznacznie wskazują na neurotoksyczne działanie TDA, to jednak wyniki badań doświadczalnych nad metabolizmem neuroprzekaźników w OUN przemawiają za takim działaniem. U myszy CD-1, narażonych na TDA o stężeniu 0, 90, 900 lub 9000 mg/m³ przez 2 lub 13 tygodni stwierdzono wyraźne, statystycznie znamienne zmiany poziomów neuroprzekaźników i ich metabolitów w podwzgórzu, śródmózgowiu i korze mózgowej po narażeniu na najwyższe stężenie tego związku (9000 mg/m³). Po 2 tygodniach narażenia stwierdzono wzrost poziomu noradrenaliny (NA) i spadek poziomu jej metabolitu 3-metoksy-4-hydroksyfenyloglikolu (MOPEG) w rdzeniu przedłużonym, prądkowiu i korze mózgowej, wzrost stężenia dopaminy (DA) i jej metabolitu kwasu dihydroksyfenylooctowego (DOPAC) w rdzeniu przedłużonym i mózgdzku oraz spadek stężenia w śródmózgowiu i prądkowiu, a także wzrost stężenia serotoniny (5-HT) i jej metabolitu, kwasu 5-hydroksyindolooctowego (5-HIAA) w podwzgórzu i spadek ich stężeń w śródmózgowiu i korze mózgowej. Po 13 tygodniach narażenia wystąpił wzrost stężenia NA w podwzgórzu i mózgdzku oraz DA i DOPAC w podwzgórzu i śródmózgowiu [1].

ZMIANY BIOCHEMICZNE

TDA hamuje aktywność syntazy metioniny (MS) w wątrobie, szpiku kostnym i mózgu [1, 28, 29, 40, 44]. MS jest enzymem zależnym od witaminy B₁₂. TDA utlenia aktywny atom kobaltu Co(I) cyjankobalaminy do nieaktywnego biologicznie Co(II) lub Co(III). Co(I) pośredniczy w przenoszeniu grupy metylowej z metylokobalaminy na akceptory [28]. Skutkiem tego może dochodzić do spadku wewnątrzkomórkowego poziomu tetrahydrofolianu i upośledzenia wytwarzania 5,10-metylenotetrahydrofolianu, niezbędnego do biosyntezy DNA. Zatem TDA wykazuje podobne działanie jak metotreksat [25].

Zahamowanie biosyntezy DNA, pod postacią dodatniego testu supresji deoksyurydyny

i megaloblastycznej erytropoezy, obserwowano w szpiku kostnym pacjentów poddanych wielogodzinnej narkozie TDA. Zmiany te miały jednak charakter odwracalny i cofały się po 12 godz. po zakończeniu narkozy [25, 35].

Opisano również ciężką mielopatię złożoną z niedokrwistości złośliwej i zaburzeń neurologicznych. Niedokrwistość manifestowała się umiarkowaną makrocytozą, niskim stężeniem cyjankobalaminy w surowicy krwi i wzrostem liczby młodych form granulocytów. Zaburzenia neurologiczne występowały pod postacią wstępujących parestezji w obrębie kończyn, niezdolności ruchowej, utraty czucia dotyku we wszystkich kończynach i braku odruchu ścięgniętego. Stwierdzono także rozlaną neuropatię demielinizacyjną [33].

Przyjmuje się, że inaktywacja MS przez TDA może odgrywać istotną rolę w embriotoksyczności, niedokrwistości megaloblastycznej i polineuropatii [34, 43]. Ponadto może nasilać objawy zatrucia metanolem w wyniku hamowania utleniania mrówczanu do dwutlenku węgla [17].

PODSUMOWANIE

TDA jest ksenobiotykiem powszechnie występującym w szpitalnych salach operacyjnych i gabinetach dentystycznych. Personel medyczny jest populacją krytyczną w narażeniu na ten związek. Narażenie zawodowe na TDA, wyrażone stężeniem tego związku w powietrzu oraz w mediach biologicznych (krew, moczu, powietrze wydechowe) jest dobrze udokumentowane.

Zdrowotnymi skutkami narażenia na TDA są zaburzenia prokreacji wynikające z toksyczności rozrodu tego związku u kobiet i mężczyzn, zmiany behawioralne i neurologiczne oraz zmiany hematologiczne w wyniku supresji szpiku kostnego.

Mechanizm toksycznego działania TDA jest wiązany głównie z zahamowaniem aktywności syntazy metioniny w różnych tkankach.

A. Starek, P. Struciński, L. Dobrzańska-Tatańczuch

HEALTH HAZARD OF MEDICAL STAFF EXPOSED TO NITROUS OXIDE

Summary

The paper briefly reviews available data on occupational exposure to nitrous oxide and health consequences in medical staff. Special attention is paid on causes of nitrous oxide contamination in occupational environment and monitoring its concentrations.

On the basis of the epidemiological studies it was ascertained that nitrous oxide exerts multiple deleterious effects on human organism, especially on fertility, pregnancy, central nervous system and bone marrow.

PIŚMIENNICTWO

1. Abdul-Kareem H.S., Sharma R.P., Drown B.D.: Effects of repeated intermittent exposures to nitrous oxide on central neurotransmitters and hepatic methionine synthetase activity in CD-1 mice. *Toxicol. Ind. Health* 1991, 7, 97-108.
2. American Conference of Governmental Industrial Hygienists. Nitrous oxide. CD-ROM 2001, 1-6.
3. Ahlborg G., Jr., Axelsson G., Bodin L.: Shift work, nitrous oxide exposure and subfertility among Swedish midwives. *Int. J. Epidemiol.* 1996, 25, 783-790.

4. *American Society of Anesthesiologists*. Occupational disease among operating room personnel: A national study. Report of an *ad hoc* committee on the effect of trace anesthetics on the health of operating room personnel. *Anesthesiology* 1974, 41, 321-340.
5. *Baden J.M., Kundomal Y.R., Luttrupp M.E., Jr., Mazze R.I., Kosek J.C.*: Carcinogen bioassay of nitrous oxide in mice. *Anaesthesiology* 1986, 64, 747-750.
6. *Balster R.L.*: Neural basis of inhalant abuse. *Drug Alcohol Depend.* 1998, 51, 207-214.
7. *Bodin L., Axelsson G., Ahlborg G., Jr.*: The association of shift work and nitrous oxide exposure in pregnancy with birth weight and gestational age. *Epidemiology* 1999, 10, 429-436.
8. *Borm P.J.A., Kant I.J., Houben G., van Rijssen-Moll M., Henderson P.T.*: Monitoring of nitrous oxide in operating rooms: Identification of sources and estimation of occupational exposure. *J. Occup. Med.* 1990, 32, 1112-1116.
9. *Bruce D.L., Bach M.J.*: Effects of trace anaesthetic gases on behavioural performance of volunteers. *Br. J. Anaesth.* 1976, 48, 871-876.
10. *Bruce D.L., Eide K.A., Linde H.W., Eckenhooff J.E.*: Causes of death among anesthesiologists: A 20-year survey. *Anesthesiology* 1968, 29, 565-569.
11. *Bruce D.L., Eide K.A., Smith N.J., Seltzer F., Dykes H.M.*: A prospective survey of anesthesiologist mortality, 1967-1971. *Anesthesiology* 1974, 41, 71-74.
12. *Cohen E.N., Bellville J.W., Brown B.J., Jr.*: Anesthesia, pregnancy, and miscarriage: A study of operating room nurses and anesthesiologists. *Anesthesiology* 1971, 35, 343-347.
13. *Cohen E.N., Brown B.W., Bruce D.L.*: Occupational disease among operating room personnel: a national study. *Anesthesiology* 1974, 41, 321-340.
14. *Cohen E.N., Brown B.W., Wu M.L.*: Occupational disease in dentistry and chronic exposure to trace anesthetic gases. *J. Am. Dent. Assoc.* 1980, 101, 21-23. cyt. za [2].
15. *Corbett T.H., Cornell R.G., Endres J.L.*: Birth defects among children of nurse anesthetists. *Anesthesiology* 1974, 41, 341-344.
16. *Corbett T.H., Cornell R.G., Lieding K., Endres J.L.*: Incidence of cancer among Michigan nurse-anesthetists. *Anesthesiology* 1973, 38, 260-263.
17. *Eells J.T., Makar A.B., Noker P.E., Tephly T.R.*: Methanol poisoning and formate oxidation in nitrous oxide-treated rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1981, 217, 57-61.
18. *Eger E.I., White A.E., Brown C.L., Biava C.G., Corbett T.H., Stevens W.C.*: A test of the carcinogenicity of enflurane, isoflurane, halothane, methoxyflurane, and nitrous oxide in mice. *Anesth. Analg.* 1978, 57, 678-694.
19. *Ericson A., Källén B.*: Survey of infants born in 1973 or 1975 to Swedish women working in operating rooms during their pregnancies. *Anesth. Analg.* 1979, 58, 302-305.
20. *Deutsche Forschungsgemeinschaft*. List of MAK and BAT Values 2003. Wiley-VCH, Weinheim 2003, 88.
21. *Gardner R.J.*: Inhalation anaesthetics-exposure and control: a statistical comparison of personal exposures in operating theatres with and without anaesthetic gas scavenging. *Ann. Occup. Hyg.* 1989, 33, 159-173.
22. *Henderson K.A., Matthews J.P.*: Staff exposure to anaesthetic gases in theatre and non theatre areas. *Europ. J. Anaesth.* 2000, 17, 149-151.
23. *Hillman K.M., Saloojee Y., Brett I.I., Cole P.V.*: Nitrous oxide concentrations in the dental surgery. Atmospheric and blood concentrations of personnel. *Anaesthesia* 1981, 36, 257-262.
24. *Kanmura Y., Sakai J., Yoshinaka H., Shirao K.*: Causes of nitrous oxide contamination in operating rooms. *Anesthesiology* 1999, 90, 693-696.
25. *Kando Y., Sakamoto S., Sakuraya K., Kubota T., Hida K., Suda K., Takaku F.*: Effect of nitrous oxide on human bone marrow cells and its synergistic effect with methionine and methotrexate on functional folate deficiency. *Cancer Res.*, 1981, 41, 4698-4701.
26. *Knill-Jones R.P., Rodrigues L.V., Moir D.D., Spence A.A.*: Anaesthetic practice and pregnancy: a controlled survey of women anaesthetists in the United Kingdom. *Lancet* 1972, 1, 1326-1328.

27. Knill-Jones R.P., Newman B.J., Spence A.A.: Anaesthetic practice and pregnancy: controlled survey of male anaesthetists in the United Kingdom. *Lancet* 1975, 2, 807-809.
28. Kobin D.D., Watson J.E., Deady J.E., Stokstad E.L.R., Eger E.I.: Inactivation of methionine synthetase by nitrous oxide in mice. *Anesthesiology* 1981, 54, 318-324.
29. Kondo H., Osborne M.L., Kolhouse J.F., Binder M.J., Podell E.R., Utley C.S., Abrams R.S., Allen R.H.: Nitrous oxide has multiple deleterious effects on cobalamin metabolism and causes decreases in activities of both mammalian cobalamin-dependent enzymes in rats. *J. Clin. Invest.* 1981, 67, 1270-1283.
30. Lane G.A., Nahrwold M.L., Tait A.R., Taylor-Busch M., Cohen P.J.: Anesthetics as teratogens: nitrous oxide is fetotoxic, xenon is not. *Science* 1980, 210, 899-901.
31. Lew E.A.: Mortality experience among anesthesiologists, 1954-1976. *Anesthesiology* 1979, 51, 195-199.
32. Lucchini R., Belotti L., Cassitto M.G., Faillace A., Margonari M., Micheloni G., Scapellato M.L., Somenzi V., Spada T., Toffoletto F., Gilioli R.: Neurobehavioral functions in operating theatre personnel: a multicenter study. *Med. Lav.* 1997, 88, 396-405.
33. Marié R.-M., LeBiez E., Busson P., Schaeffer S., Boiteau L., Dupuy B., Viader F.: Nitrous oxide anesthesia – associated myelopathy. *Arch. Neurol.* 1999, 57, 380-382.
34. McGregor D.G., Senjem D.H., Mazze R.I.: Trace nitrous oxide levels in the post-anesthesia care unit. *Anesth. Analg.* 1999, 89, 472-475.
35. O'Sullivan H., Jennings F., Ward K., McCann S., Scott J.M., Weir M.D.: Human bone marrow biochemical function and megaloblastic hematopoiesis after nitrous oxide anesthesia. *Anesthesiology* 1981, 55, 645-649.
36. Pharoah P.O.D., Alberman E., Doyle P.: Outcome of pregnancy among women in anaesthetic practice. *Lancet* 1977, 1, 34-36.
37. Rowland A.S., Baird D.D., Shore D.L., Weinberg C.R., Savitz D.A., Wilcox.: Nitrous oxide and spontaneous abortion in female dental assistants. *Am. J. Epidemiol.* 1995, 141, 531-538.
38. Schuyt H.C., Verberk M.M.: Measurement and reduction of nitrous oxide in operating rooms. *JOEM* 1996, 38, 1036-1040.
39. Sessler D.I., Badgwell J.M.: Exposure of postoperative nurses to exhaled anesthetic gases. *Anesth. Analg.* 1998, 87, 1083-1088.
40. Sharer N.M., Nunn J.F., Royston J.P., Chanarin I.: Effects of chronic exposure to nitrous oxide on methionine synthase activity. *Br. J. Anaesth.* 1983, 55, 693-701.
41. Sitarek K., Wośowski W., Kucharska M., Celichowski G.: Concentrations of anaesthetic gases in hospital operating theatres. *Int. J. Occup. Environ. Health* 2000, 13, 61-66.
42. Tran N., Elias J., Rosenberg T., Wylie D., Gaborieau D., Yassi A.: Evaluation of waste anesthetic gases, monitoring strategies, and correlations between nitrous oxide levels and health symptoms. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 1994, 55, 36-41.
43. Trevisan A., Gori G.P.: Biological monitoring of nitrous oxide exposure in surgical areas. *Am. J. Ind. Med.* 1990, 17, 357-362.
44. Warren D.J., Christensen B., Slřrdal L.: Effect of nitrous oxide on haematopoiesis *in vitro*: biochemical and functional features. *Pharmacol. Toxicol.* 1993, 72, 69-72.